

- plasty, 2000, 15(5):644-653.
- [19] Patil S, Bergula A, Chen PC, et al. Polyethylene wear and acetabular component orientation[J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85(Suppl 4):56-63.
- [20] Pagnano W, Hanssen AD, Lewallen DG, et al. The effect of superior placement of the acetabular component on the rate of loosening after total hip arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Am, 1996, 78(7):1004-1014.
- [21] Poggie RA, Turgeon TR, Coutts RD. Failure analysis of a ceramic bearing acetabular component[J]. J Bone Joint Surg Am, 2007, 89(2):367-375.
- [22] Whaley AL, Berry DJ, Harmsen WS. Extra-large cemented hemispherical acetabular components for revision total hip arthroplasty [J]. J Bone Joint Surg Am, 2001, 83(9):1352-1357.
- [23] Dearborn JT, Harris WH. Acetabular revision arthroplasty using so-called jumbo cementless components: an average 7-year follow-up study[J]. J Arthroplasty, 2000, 15(1):8-15.
- [24] Utting MR, Raghuvanshi M, Amirfeyz R, et al. The Harris-Galante porous-coated, hemispherical, polyethylene-lined acetabular component in patients under 50 years of age: a 12- to 16-year review [J]. J Bone Joint Surg Br, 2008, 90(11):1422-1427.
- [25] Landor I, Vavrik P, Jahoda D, et al. The long oblique revision component in revision arthroplasty of the hip[J]. J Bone Joint Surg Br, 2009, 91(1):24-30.

(收稿日期:2010-06-18 本文编辑:王玉蔓)

## 温阳补肾中药促进骨髓基质细胞分化的 实验研究进展

陈卫衡<sup>#</sup>, 王和鸣

(福建中医药大学, 福建 福州 350108)

**【摘要】** 骨髓基质细胞(BMSCs)是存在于骨髓中的一种干细胞,具有自我更新、高度增殖能力和多向分化的潜能,故在细胞替代治疗、基因治疗、组织工程等方面具有良好的应用前景。但由于骨髓中 BMSCs 含量极少,必须通过体外培养扩增、诱导分化才能满足临床需求。近年来,研究发现中药诱导 BMSCs 增殖、分化是非常有潜力的一条途径,基于“肾主骨生髓”和“肾藏精、精生髓”的中医理论,中医学者们就温阳补肾中药在促进 BMSCs 增殖和分化方面进行了探索,发现该类药物具有促进 BMSCs 增殖及向成骨、软骨、神经细胞分化的作用。本文就此方面的研究进行阐述和介绍。

**【关键字】** 温阳补肾; 中草药; 干细胞,骨髓; 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1003-0034.2011.04.025

**Experimental research progress of warming yang and reinforcing kidney (温阳补肾) of Chinese medicine to promote the differentiation of bone marrow stromal cells** CHEN Wei-heng, WANG He-ming\*. \*Fujian University of Chinese Medicine, Fuzhou 350108, Fujian, China

**ABSTRACT** Bone marrow stromal cells (BMSCs), a kind of stem cells residing in bone marrow, have self-renewal, high proliferative capacity and the potential of multilineage differentiation. It has a good prospect in application of the cell replacement therapy, the gene therapy and the tissue engineering and so on. As the content of BMSCs is extremely low in bone marrow, BMSCs must be amplified in vitro and induced to differentiation to meet the clinical needs. Researches of the recent years suggest there is a very promising way that Chinese medicine could induce BMSCs proliferation, differentiation. Based on the Chinese medicine theory, "the kidney generating marrow and dominating bone" and "kidney storing essence, essence and marrow", the TCM scholars have done some researches to explore the function of warming yang and reinforcing kidney (温阳补肾) of Chinese medicine to promote bone marrow stromal cells and found that these drugs can promote the BMSCs to proliferate and to differentiate into osteogenic, cartilage and nerve cells. This article elaborates and presents the researches on this aspect.

**KEYWORDS** Warming yang and reinforcing kidney (温阳补肾); Drugs, Chinese herbal; Stem cell, myeloid; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(4):352-356 www.zggszz.com

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:30973763);博士学科点专项基金:(编号:20093519110001)

Fund programs: Supported by National Natural Science Foundation of China (No: 30973763)

通讯作者:王和鸣 E-mail:whm27@163.com

<sup>#</sup> 现工作单位:中国中医科学院望京医院

骨髓基质细胞(BMSCs)是存在于骨髓中的一种特殊的非造血干细胞,具有自我更新、高度增殖能力和多向分化潜能<sup>[1]</sup>,亦称骨髓间质干细胞(MSCs)。在特定的诱导条件下可向成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、成肌细胞、神经细胞、肾细胞等分化<sup>[2-4]</sup>。由于 BMSCs 具有细胞来源丰富、增殖能力强、取材方便、自体移植无免疫排斥等特点,因此,利用 BMSCs 的多向分化潜能,将其诱导分化为所需的细胞类型,用以修复受损的组织或器官<sup>[5]</sup>,在细胞替代治疗、基因治疗、组织工程等方面显示出广阔的应用前景,对生命体各个组织器官的更新及损伤修复起着非常重要的作用,可能成为许多无法治愈的疾病,特别是细胞及组织缺失或损伤性疾病的惟一希望<sup>[6-7]</sup>。然而如何促进 BMSCs 定向分化为人们所期待的组织或细胞,是目前 BMSCs 应用过程中的研究热点。近年来,研究发现中药诱导 BMSCs 增殖、分化是非常有潜力的一条途径,不仅给 BMSCs 的定向分化提供新的思路和方法,而且有助于阐明中药的作用机制,为中药的临床应用提供理论基础。基于中医学“肾主骨生髓”和“肾藏精、精生髓”的理论,研究者们就温阳补肾中药在促进 BMSCs 增殖及向成骨、软骨、神经细胞分化方面进行了探索,本文就此综述如下。

### 1 温阳补肾中药促进骨髓基质细胞增殖

骨髓中 BMSCs 含量极少,必须通过体外培养、并诱导扩增才能满足临床需要。研究发现温阳补肾的单味中药及其复方可促进 BMSCs 增殖。修忠标等<sup>[8]</sup>采用密度梯度离心法分离扩增人 MSCs,分别以转化生长因子  $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )及不同浓度鹿茸多肽(PAP)干预,证实 PAP 能促进人 MSCs 的体外增殖,并发现 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  PAP 能获得最佳促进 MSCs 增殖效应,并且可消除 MSCs 增殖过程中异倍体的产生,阻止异行性。周健洪等<sup>[9]</sup>采用浓度体积分数为 1%、2%、3%、5%、10%、20%、30% 的龟甲含药血清对大鼠 MSCs 体外增殖的影响,发现不同浓度的龟板血清均以浓度依赖方式促进大鼠 MSCs 增殖活力,并能增加 5-溴脱氧尿嘧啶(BrdU)、增殖细胞核抗原(PCNA)阳性细胞数,表明龟板血清有促进大鼠 MSCs 增殖的作用。

李文顺等<sup>[10]</sup>采用 4-甲偶氮蓝(MTT)法、免疫组化法、流式细胞仪方法,分别检测不同浓度的龟鹿二仙胶汤(龟板、鹿角胶、人参、枸杞子等组成)含药血清,对兔 BMSCs 增殖作用、BMSCs 的 PCNA、BMSCs 增殖周期的影响,发现龟鹿二仙胶汤刺激 BMSCs 增殖与药物浓度有关,低浓度龟鹿二仙胶汤就能显著刺激增殖,48、72 h 测验均为 15 倍药物浓度时具有显著的增殖作用,而更高浓度龟鹿二仙胶汤则表现为促进增殖作用减弱,表明龟鹿二仙胶汤含药血清对兔骨髓基质干细胞 BMSCs 增殖有促进作用强弱与浓度有关。

### 2 温阳补肾中药促进骨髓基质细胞分化

**2.1 温阳补肾中药促进骨髓基质细胞成骨分化** 体外培养的 BMSCs 在不同诱导因素作用下可以向不同的谱系细胞分化,研究表明,骨形成蛋白(BMP)家族,转化生长因子  $\beta, 1, 25$  二羟维生素 D<sub>3</sub>, 地塞米松,  $\beta$ -磷酸甘油和维生素 C 等,能有效地促进 BMSCs 向成骨分化,形成聚集体或骨结节<sup>[11]</sup>。Benayahu 等<sup>[12]</sup>将 BMSCs 体外培养获得具有典型的成骨细胞(OB)特性的细胞:①具有较高的碱性磷酸酶(ALP)活性;②只产生 I 型胶原;③在条件培养液中可以产生矿化的细胞外基质。随着现代分子生物学实验技术与方法的不断改进和发展,国内一些学者已开始尝试从 BMSCs 向成骨分化方面探讨温

阳补肾中药影响骨改建的作用机制。

**2.1.1 单味温阳补肾中药促进骨髓基质细胞成骨分化** 王和鸣等<sup>[13-14]</sup>采用巴戟天含药血清对体外培养的大鼠 BMSCs 干预,在经典成骨诱导剂(地塞米松、维生素 C 和  $\beta$ -甘油磷酸钠)中加入巴戟天水提物、醇提物含药血清培养,实验中发现加入巴戟天(包括水提物、醇提物)除了能使细胞形态呈现出与成骨细胞相似的形态和生长特点外,还检测到成熟骨细胞重要标志物 ALP 的活性及骨钙素(BGP)的含量升高,提示巴戟天提取物具有促进 BMSCs 向成骨分化的作用。

杨月琴等<sup>[15]</sup>采用淫羊藿的含药血清干预体外培养的大鼠 MSCs,分别于培养的不同时间点进行 Giemsa 染色,矿化结节染色,发现随着培养天数的增加,细胞中有大量的立方形和多角形细胞形成,有大量矿化结节形成,表明淫羊藿具有促进 MSCs 向成骨细胞分化的能力。吴涛等<sup>[16]</sup>体外培养羊 MSCs,发现淫羊藿苷可增加 S 期和 G<sub>2</sub>/M 期的细胞数量,缩短细胞群体倍增时间,提高 ALP、BGP 的表达,促进钙化结节形成,提示淫羊藿苷能有效促进羊 MSCs 的增殖和成骨分化的作用。蒋绍艳等<sup>[17]</sup>对第 3 代大鼠 BMSCs 加入 10<sup>-6</sup>mol/L 淫羊藿苷培养基,对照组仅加入等量普通培养基进行培养,结果显示淫羊藿苷诱导组细胞由原来的梭形变成多边形或方形,与成骨细胞形态和生长特点相似,并且可见 ALP 呈阳性反应和钙化结节形成,表明淫羊藿苷能够诱导大鼠 MSCs 向成骨细胞分化。另有研究发现,淫羊藿与淫羊藿苷均有促进骨 BMSCs 增殖或(和)分化的作用,提示淫羊藿对 MSCs 的影响以及促进骨折愈合的作用与其促进骨 BMSCs 增殖、分化的作用密切相关<sup>[18-19]</sup>。马慧萍等<sup>[20]</sup>将淫羊藿总黄酮(TFE)和含 TFE 的大鼠血清加入大鼠 MSCs 培养液中,进行细胞增殖和成骨性分化的研究,结果表明 TFE 活性代谢产物强烈刺激 MSCs 的增殖和成骨性分化。

徐展望等<sup>[21-22]</sup>用不同浓度的骨碎补乙醇提取液对兔 BMSCs 培养,发现所培养细胞有较满意的 ALP 染色率和较高的 I 型胶原表达,并能在体外形成钙结节,而这些是成骨细胞早期分化和成熟的标志,表明所培养 BMSCs 有部分已经分化成了成骨细胞,并具有合成、分泌基质及促进基质矿化形成骨组织的能力,提示适当浓度的骨碎补提取液可以促进 BMSCs 的增殖和分化。Jeong 等<sup>[23]</sup>应用骨碎补的提取液对前成骨细胞系 MC3T3-E1 进行研究,发现骨碎补提取液以时间和剂量依赖性的提高 MC3T3-E1 细胞的 ALP 以及 BMP-2 mRNA 的表达。邓展生等<sup>[24]</sup>将骨碎补水提液、醇提液和骨碎补的有效成分柚皮甙以及成骨诱导液(地塞米松、维生素 C、 $\beta$ -甘油磷酸钠)与人 MSCs 共同体外培养,倒置显微镜观察实验组细胞逐渐汇合呈铺路石状,局部细胞呈重叠生长,基质逐渐堆积、基质矿盐沉积,形成结节,并逐渐融合,不同组结节形成率分别为:水提液组约 15%、醇提液组约 75%、柚皮甙组约 60%;50  $\mu\text{g}/\text{L}$  的醇提液和 50  $\mu\text{g}/\text{L}$  柚皮甙均能提高 ALP 的活性,并且经 Von Kossa 染色发现,有明显的阳性反应,形成黑色结节。表明骨碎补水提液、醇提液与柚皮甙对人 MSCs 具有促进其增殖作用,并且醇提液与柚皮甙都还具有促进成骨分化作用。

梁翔等<sup>[25]</sup>分别用杜仲水提物、醇提物的含药血清对大鼠 BMSCs 的影响,进行 ALP 染色、茜素红染色观察和 ALP 比活性、BGP 含量测定,结果显示杜仲不同提取物均可增加 ALP 活性、BGP 含量,表明杜仲水提物或醇提物的促进 BMSCs 增

殖和成骨分化的作用。钱维娜等<sup>[26]</sup>将传代 3 次的鼠 BMSCs, 在成骨诱导培养基加入的浓度分别为  $4 \times 10^{-7}$ 、 $4 \times 10^{-6}$ 、 $4 \times 10^{-5}$ 、 $4 \times 10^{-4}$  g/ml 的杜仲, 发现  $4 \times 10^{-6}$ ~ $4 \times 10^{-4}$  g/ml 杜仲可提高骨髓基质细胞 ALP 的活性, 在各诱导组中均可见到钙化结节,  $4 \times 10^{-6}$ ~ $4 \times 10^{-4}$  g/ml 杜仲处理组钙化结节最明显, 表明在合适的浓度下, 杜仲溶液可促进 BMSCs 向成骨细胞分化。

以上研究提示温阳补肾中药可以促进 BMSCs 向成骨方向分化, 从而在治疗骨质疏松症、骨缺损疾病方面, 或在骨组织工程研究中将具有广阔的应用前景。

### 2.1.2 含温阳补肾中药复方促进骨髓基质细胞成骨分化

吴云刚等<sup>[27]</sup>将右归饮含药血清加入人 BMSCs 诱导分化成骨细胞的培养体系中, 结果发现其对成骨细胞的增殖能起到促进作用, 钙结节染色及细胞内 ALP 含量测定显示其对成骨细胞的活性有促进作用。李楠等<sup>[28-29]</sup>应用体外培养的大鼠 MSCs, 在细胞和分子水平观察补骨合剂(由煅狗骨、骨碎补、枸杞、淫羊藿、续断等组成)对骨髓基质细胞分化的影响, 结果显示补骨合剂不仅可以增强基因重组 BMP-2(rhBMP-2)的活性, 促进分化中的 MSCs 表达 TGF  $\beta$ 1、大量分泌 I 型胶原, 以利于钙盐沉积; 还可以促进 rhBMP-2 诱导的 MSCs 分泌 ALP 和 BGP, 促进 MSCs 向成骨细胞表型分化, 从而促进钙磷在骨表面沉积。王斌等<sup>[30]</sup>用骨康方(补骨脂、制淫羊藿、熟地、黄芪、丹参等组成)含药血清联合诱导剂对大鼠 MSCs 定向诱导分化, 通过观察 MSCs 诱导前后细胞形态学变化、酶标记免疫吸附测定(ELISA)法检测 MSCs 骨钙素、反转录聚合酶链反应(RT-PCR)法检测核心结合因子  $\alpha$ 1(Cbfa1) mRNA 表达, 结果表明骨康方具有促进大鼠体外 MSCs 向成骨细胞增殖和分化的作用, 其机制可能与其升高其 Cbfa1 mRNA 的表达有关。

### 2.2 温阳补肾中药促进骨髓基质细胞软骨分化

与 BMSCs 成骨诱导分化的研究相比, 温阳补肾中药促进 BMSCs 软骨分化的研究相对较少, 近年来, 对此方面的相关研究及探讨亦逐渐深入。

尚平等<sup>[31]</sup>采用骨碎补总黄酮对骨性关节炎家兔 BMSCs 体外扩增及向软骨细胞分化的影响, MTT 法检测骨碎补总黄酮对 MSCs 增殖作用、流式细胞仪测定细胞周期、免疫组化法检测 II 型胶原的表达, 阿利新蓝比色法测定葡萄糖氨基聚糖含量, 发现 0.2 mM 骨碎补总黄酮组的 OD 值及细胞增殖指数较其他组明显提高, II 型胶原蛋白的表达及葡萄糖氨基聚糖含量升高, 表明骨碎补总黄酮能明显促进骨性关节炎 BMSCs 增殖及软骨细胞分化。

肖鲁伟等<sup>[32]</sup>用血清药理学的方法研究右归饮含药血清对兔 MSCs 体外培养的增殖及向软骨细胞诱导分化的影响。发现经右归饮含药血清诱导后, 经 HE 染色, 可见细胞形态由原先的长梭形、纺锤形逐渐变为圆形、椭圆形, II 型胶原免疫组化染色显示呈现阳性, 可见棕黄色的颗粒分布于细胞胞浆内, 从而说明右归饮也可以有效地诱导 MSCs 定向软骨细胞分化。

### 2.3 温阳补肾中药促进骨髓基质细胞向神经细胞分化

目前已有一些关于温阳补肾中药促进 BMSCs 分化成神经细胞的体外实验研究报道。

肖庆忠等<sup>[33]</sup>采用含有麝香多肽的 L-DME 培养基体外诱导大鼠 BMSCs, 在加入该培养基后, 发现细胞胞体收缩, 突起伸出, 形似神经元, 免疫组化检测 NSE 阳性, 而在相同条件下

用麝香酮的无血清 L-DMEM 对基质细胞进行诱导却没有上述变化。这个实验证实麝香多肽能在体外诱导大鼠的 BMSCs 分化为神经元样细胞, 而麝香酮则不能。

沈骅睿等<sup>[34]</sup>用仙茅水提物对大鼠骨髓间质干细胞进行刺激, 倒置显微镜下观察到有神经元样细胞生长, 免疫细胞化学染色检测有神经元细胞和神经胶质细胞着色, RT-PCR 检测有神经元细胞和神经胶质细胞的特异性蛋白神经元烯醇酶和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)表达, 因此认为中药仙茅水提物能定向诱导骨髓干细胞向神经细胞分化。

陈东等<sup>[35]</sup>采用鹿茸多肽对胎大鼠脑神经干细胞体外诱导分化, 结果表明该药可明显促进神经干细胞的分化, 提高了分化细胞的数量, 且主要向神经元分化, 并且神经干细胞的分化对鹿茸多肽呈一定的剂量依赖性, 10  $\mu$ g/L 组至 50  $\mu$ g/L 组分化细胞总数及神经元细胞数呈明显上升趋势, 50  $\mu$ g/L 组达到最多。

王继明等<sup>[36]</sup>在培养基中分别加入 0.1%、0.2%、0.5%、1%、2% 的肌萎灵注射液(由鹿茸、肉苁蓉、人参等药物组成), 观察肌萎灵注射液对人 BMSCs 增殖和向神经细胞分化的影响, 应用液体闪烁法检测细胞增殖, 免疫组织化学方法和流式细胞仪检测骨髓基质细胞分化后神经特异中间丝蛋白(NF 200)和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的表达情况, 发现肌萎灵注射液各浓度组人 BMSCs 生长较好, 细胞增殖迅速, 氚-胸腺嘧啶核苷(3H-TdR)掺入法 CPM 显著提高。人 BMSCs 在加入含血清培养基的情况下, 分化成神经元和胶质细胞数目增多。肌萎灵注射液各剂量组 NF 200 和 GFAP 阳性细胞数均明显增多, 提示肌萎灵注射液明显促进人骨髓基质细胞的增殖和向神经细胞的分化。

目前 MSCs 在体外诱导分化成神经样细胞的研究大部分处于动物实验阶段, 诱导分化的神经样细胞还要从形态特征、超微结构及电生理进一步加以验证, 分化后的神经细胞是否具有功能, 移植后的神经细胞是否能建立了精确的关系等仍需要进一步研究。

## 3 展望

BMSCs 具有多向分化的潜能, 且具有取材方便, 易于分离培养, 体外扩增快, 自体骨髓干细胞移植不易产生免疫排斥反应等特点, 因此, 在临床应用备受重视。研究显示, BMSCs 可作为一种理想的组织工程细胞, 在骨组织缺损替代治疗<sup>[37]</sup>、颅脑损伤修复<sup>[38]</sup>、心肌受损修复<sup>[39-40]</sup>等方面显现出广泛的应用前景。同时也发现中药在 BMSCs 的扩增、定向分化的调控等方面都有其独特的作用, 既可直接作用于体内的 MSCs, 促进其增殖、分化, 也可影响其微环境, 促进其存活与功能的建立。

近年来, 国内学者在温阳补肾复方、单味药、有效部位以及中药单体促进 BMSCs 增殖、诱导分化方面, 取得了可喜的成绩, 不仅为 BMSCs 的定向分化开辟了新的途径, 而且对于中药作用机制的研究、中药新药的研制开发、某些疑难疾病防治水平的提高等都具有重要意义。

### 参考文献

[1] Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow[J]. Nature, 2002, 418(6893):41-49.  
[2] Stanworth SJ, Newland AC. Stem cells: progress in research and

- edging towards the clinical setting[J]. Clin Med, 2001, 1: 378-382.
- [3] Caplan AI. Mesenchymal stem cells[J]. J Orthop Res, 1999, 9: 641-650.
- [4] Mauney JR, Kirker Head C, Abrahamson L, et al. Matrix mediated retention of in vitro osteogenic differentiation potential and in vivo bone forming capacity by human adult bone marrow derived mesenchymal stem cells during ex vivo expansion[J]. J Biomed Mater Res A, 2006, 79(3): 464-475.
- [5] Ballas CB, Zielske SP, Gerson SL. Adult bone marrow stem cells for cell and gene therapies; implications for greater use[J]. J Cell Biochem Suppl, 2002, 38: 20-28.
- [6] Mimeault M, Hauke R, Batra SK. Stem cells: a revolution in therapeutics recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies[J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 82(3): 252-264.
- [7] Tyndall A, Furst DE. Adult stem cell treatment of scleroderma[J]. Curr Opin Rheumatol, 2007, 19(6): 604-610.
- [8] 修忠标, 林建华. 鹿茸多肽对人骨髓间质干细胞体外增殖的影响[J]. 福建中医学院学报, 2005, 15(1): 34-37.
- Xiu ZB, Lin JH. Effect of pilose antler polypeptides on proliferation of human bone marrow derived mesenchymal stem cells in vitro[J]. Fu Jian Zhong Yi Xue Yuan Xue Bao, 2005, 15(1): 34-37. Chinese.
- [9] 周健洪, 陈东风, 黎晖, 等. 龟板含药血清对大鼠骨髓间质干细胞体外增殖的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(1): 35-38.
- Zhou JH, Chen DF, Li H, et al. Effects of serum containing crapax et pastrum tstudinis on in vitro poliferation of rat mesenchymal stem cells[J]. Guang Zhou Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao, 2005, 22(1): 35-38. Chinese.
- [10] 李文顺, 李楠, 王和鸣, 等. 龟鹿二仙胶汤含药血清对兔骨髓基质干细胞增殖的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(1): 56-60.
- Li WS, Li N, Wang HM, et al. Effects of "guilu erxian jiao decoction" serum on proliferation of bone marrow stromal cells in rabbits in vitro[J]. Shang Hai Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao, 2009, 23(1): 56-60. Chinese.
- [11] Tsai MS, Lee JL, Chang YJ, et al. Isolation of human multipotent mesenchymal stem cells from second trimester amniotic fluid using a novel two stage culture protocol[J]. Hum Reprod, 2004, 19(6): 1450-1456.
- [12] Benayahu D, Kletter Y, Zipori D, et al. Bone marrow derived stromal cell line expressing osteoblastic phenotype in vitro and osteogenic capacity in vivo[J]. J Cell Physiol, 1989, 140: 1-7.
- [13] 王和鸣, 王力, 李楠. 巴戟天对骨髓基质细胞向成骨细胞分化影响的实验研究[J]. 福建中医学院学报, 2004, 14(3): 16-20.
- Wang HM, Wang L, Li N. Study the influence of morinda officinalis how on the differentiation from marrow stroma cell to osteoblast[J]. Fu Jian Zhong Yi Xue Yuan Xue Bao, 2004, 14(3): 16-20. Chinese.
- [14] 王和鸣, 王力, 李楠. 巴戟天对骨髓基质细胞向成骨细胞分化过程 Cbfa1 表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2004, 12(6): 22-29.
- Wang HM, Wang L, Li N. Effect of morinda officinalis on the expression of cbfa1 during the differentiation from BMSCs to the osteoblast[J]. Zhongguo Zhong Yi Gu Shang Ke Za Zhi, 2004, 12(6): 22-29. Chinese.
- [15] 杨月琴, 王松, 沈霖, 等. 淫羊藿对骨髓间充质干细胞向成骨细胞方向分化以及 FN 表达的影响[J]. 中西医结合研究, 2009, 1(3): 123-125.
- Yang YQ, Wang S, Shen L, et al. Effect of herba epimedii on the formations of osteoblasts and the expression of FN[J]. Zhong Xi Yi Jie He Yan Jiu, 2009, 1(3): 123-125. Chinese.
- [16] 吴涛, 徐俊昌, 南开辉, 等. 淫羊藿苷促进羊骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(19): 3725-3729.
- Wu T, Xu JC, Nan KH, et al. Icarin enhances proliferation and osteogenic differentiation of goat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu, 2009, 13(19): 3725-3729. Chinese.
- [17] 蒋绍艳, 宋丹妮, 史玉朋, 等. 淫羊藿苷对大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的影响[J]. 海南医学院学报, 2009, 15(10): 1198-1200.
- Jiang SY, Song DN, Shi YP, et al. Effects of icariin on osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Hai Nan Yi Xue Yuan Xue Bao, 2009, 15(10): 1198-1200. Chinese.
- [18] Chen KM, Ge BF, Ma HP, et al. Icarin, a flavonoid from the herb Epimedium enhances the osteogenic differentiation of rat primary bone marrow stromal cells[J]. Pharmazie, 2005, 60(12): 939-942.
- [19] Chen KM, Ge BF, Ma HP, et al. The serum of rats administered flavonoid extract from Epimedium sagittatum but not the extract itself enhances the development of rat calvarial osteoblast like cells in vitro[J]. Pharmazie, 2004, 59(1): 61-64.
- [20] 马慧萍, 贾正平, 张汝学, 等. 淫羊藿总黄酮含药血清促进骨髓间充质干细胞增殖与成骨性分化[J]. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(4): 420-428.
- MA HP, Jia ZP, Zhang RX, et al. Rats serum containing total flavonoid extract of epimedium sagittatum enhances proliferation and osteogenic differentiation of rat marrow mesenchymal stem cells [J]. Zhongguo Gu Zhi Shu Song Za Zhi, 2004, 10(4): 420-428. Chinese.
- [21] 徐展望, 张建新, 谭国庆, 等. 中药骨碎补提取液对兔骨髓基质细胞体外成骨分化的影响[J]. 中医正骨, 2006, 18(6): 15-16.
- Xu ZW, Zhang JX, Tan GQ, et al. Influence of "Gusuibu" (drynaria baronii) extracted liquid on in vitro osteogenetic differentiation of rabbit marrow stromal cells[J]. Zhong Yi Zheng Gu, 2006, 18(6): 15-16. Chinese.
- [22] 徐展望, 张建新, 李军, 等. 骨碎补提取液对兔骨髓基质细胞增殖的影响[J]. 中医正骨, 2005, 17(4): 1-3.
- Xu ZW, Zhang JX, Li J, et al. The effect of "Gusuibu" (Drynaria baribaronii) extracted liquid on rabbit marrow stromal cell proliferation: an experimental study[J]. Zhong Yi Zheng Gu, 2005, 17(4): 1-3. Chinese.
- [23] Jeong JC, Lee JW, Yoon CH, et al. Drynariae Rhizoma promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells through regulation of bone morphogenetic protein-2, alkaline phosphatase, type I collagen and collagenase-1[J]. Toxicol In Vitro, 2004, 18(6): 829-834.
- [24] 邓展生, 张璇, 邹冬青, 等. 骨碎补各种提取成分对人骨髓间充质干细胞的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(16): 2426-2429.
- Deng ZS, Zhang X, Zou DQ, et al. Senior effect of drynaria rhizome

- for human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Zhongguo Xi-an Dai Yi Xue Za Zhi, 2005, 15(16):2426-2429. Chinese.
- [25] 梁翔,彭太平,刘胜才,等. 杜仲对大鼠骨髓基质细胞增殖及成骨分化影响的实验研究[J]. 江西中医学院学报, 2007, 19(3):58-60.
- Liang X, Peng TP, Liu SC, et al. Effect of eucommia ulmoides xperimental experimental study on rat bone marrow stromal cell proliferation and osteogenic differentiation[J]. Jiang Xi Zhong Yi Xue Yuan Xue Bao, 2007, 19(3):58-60. Chinese.
- [26] 钱维娜,张艳红. 杜仲对体外培养大鼠骨髓基质细胞增殖和分化的影响[J]. 安徽农业科学, 2009, 37(14):6461-6489.
- Qian WN, Zhang YH. Effect of eucommia ulmoides on proliferation and differentiation of rats bone marrow stromal cells in vitro[J]. An Hui Nong Ye Ke Xue, 2009, 37(14):6461-6489. Chinese.
- [27] 吴云刚,张志平. 右归饮含药血清对人骨髓基质干细胞诱导为成骨细胞的影响[J]. 江西中医药, 2006, 37(7):57-58.
- Wu YG, Zhang ZP. Effects of "youguiyin" serum on human bone marrow stromal stem cells into osteogenic cells[J]. Jiang Xi Zhong Yi Yao, 2006, 37(7):57-58. Chinese.
- [28] 李楠,王和鸣,郑良朴,等. 补骨合剂对体外培养骨髓基质细胞的影响[J]. 福建中医学院学报, 2004, 14(3):23-26.
- Li N, Wang HM, Zheng LP, et al. The influence of Bu Gu mixture on cultured marrow stroma cells in vitro[J]. Fu Ji Zhong Yi Xue Yuan Xue Bao, 2004, 14(3):23-26. Chinese.
- [29] 李楠,王和鸣,林旭,等. 补骨合剂调节大鼠骨髓间质细胞分化机制的研究[J]. 中国骨伤, 2004, 17(10):589-592.
- Li N, Wang HM, Lin X, et al. Study of differentiation of SD rat's marrow stromal cells with sthenia skeleton herbs mixture in vitro [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2004, 17(10):589-592. Chinese with abstract in English.
- [30] 王斌,罗毅文,胡年宏. 骨康方含药血清诱导大鼠骨髓基质细胞向成骨细胞方向分化的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2007, 15(11):32-36.
- Wang B, Luo YW, Hu NH. Experimental study of blood serum containing pharmacon of gukang on the differentiation of bone marrow stromal cells to osteoblasts[J]. Zhongguo Zhong Yi Gu Shang Ke Za Zhi, 2007, 15(11):32-36. Chinese.
- [31] 尚平,贺宪,安耀武,等. 骨碎补总黄酮对骨关节炎兔骨髓间充质干细胞软骨定向分化的实验研究[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2009, 6(6):10-13.
- Shang P, He X, An YW, et al. Experimental study of the proliferation, chondrocyte differentiation. Effects of gusuibu mesenchymal stem cells from models with knee osteoarthritis[J]. Sheng Wu Gu Ke Cai Liao Yu Lin Chuang Yan Jiu, 2009, 6(6):10-13. Chinese.
- [32] 肖鲁伟,武中庆,季卫锋,等. 右归饮诱导胎兔骨髓基质细胞向软骨细胞分化的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2005, 12(3):154-155.
- Xiao LW, Wu ZQ, Ji WF, et al. Experimental study on the induction of fetal bone marrow stromal cells into chondrocytes by Youguiyin[J]. Zhongguo Zhong Yi Yao Ke Ji, 2005, 12(3):154-155. Chinese.
- [33] 肖庆忠,温冠媚,李浩威,等. 麝香组分诱导成年大鼠骨髓间质干细胞体外定向分化为神经元样细胞的能力[J]. 中山医科大学学报, 2002, 23(6):405-408.
- Xiao QZ, Wen GM, Li HW, et al. The ability of adult rat bone mesenchymal stem cells differentiating into neurons like cells with Musk's component in vitro [J]. Zhong Shan Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2002, 23(6):405-408. Chinese.
- [34] 沈骅睿,吕文科,杨松涛. 中药仙茅对骨髓干细胞向神经元细胞定向诱导的实验研究 [J]. 成都中医药大学学报, 2005, 28(4):8-11.
- Shen HR, Lü WK, Yang ST. Experimental study of medicine curculigo on the induction of bone marrow stem cells into neuron cells [J]. Cheng Du Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao, 2005, 28(4):8-11. Chinese.
- [35] 陈东,孟晓婷,刘佳梅,等. 鹿茸多肽对胎大鼠脑神经干细胞体外诱导分化的实验研究[J]. 解剖学报, 2004, 35(3):240-243.
- Chen D, Meng XT, Liu JM, et al. Effect of velvet antler polypeptide (VAP) on differentiation of rat brain derived stem cells stem cell [J]. Jie Pou Xue Bao, 2004, 35(3):240-243. Chinese.
- [36] 王继明,吴以岭,陈金亮,等. 肌萎灵注射液对人骨髓基质细胞增殖和向神经细胞分化的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(10):768-770.
- Wang JM, Wu YL, Chen JL, et al. Effects of Jiweiling injection on the proliferation and differentiation into nerve cells of bone marrow stromal cells[J]. Zhongguo Zhong Yi Ji Chu Yi Xue Za Zhi, 2007, 13(10):768-770. Chinese.
- [37] Ochi K, Chen G, Ushida T, et al. Use of isolated mature osteoblasts in abundance acts as desired shaped bone regeneration in combination with a modified Poly DL lactic co glycolic acid (PLGA) collagen sponge[J]. J Cell Physiol, 2003, 194:45-53.
- [38] Parr AM, Tator CH, Keating A. Bone marrow derived mesenchymal stromal cells for the repair of central nervous system injury [J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 40(7):609-619.
- [39] Dai W, Hale SL, Martin BJ, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in postinfarcted rat myocardium: short and long term effects[J]. Circulation, 2005, 112:214-223.
- [40] Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH, et al. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(32):11474-11479.

(收稿日期:2010-09-26 本文编辑:王宏)